

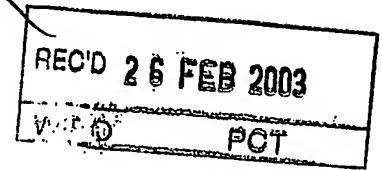
BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Rec'd PCT/PTO 15 JUN 2004

10/501402



#2



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 59 053.2

Anmeldetag: 17. Dezember 2002

Anmelder/Inhaber: Bio Life Science Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH, Wien/AT

Bezeichnung: Antigen-Mimotope und Vakzine gegen Krebserkrankungen

IPC: A 61 K, C 12 Q, G 01 N

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 10. Februar 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
 Im Auftrag

[Handwritten signature]

Hoib

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
 COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

A 9161
 06/00
 EDV-L

BEST AVAILABLE COPY

05.06.03



Antigen-Mimotope und Vakzine gegen Krebserkrankungen

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vakzine gegen Krebserkrankungen sowie Mimotope von Krebsantigenen als diagnostische Mittel.

In den letzten Jahren ist in den westlichen Industrienationen ein stetiges Anwachsen der Krebserkrankungen festzustellen. Beispielsweise erkranken in der Bundesrepublik Deutschland jährlich schätzungsweise 23000 Männer und 29000 Frauen Krebs des Dickdarms und Mastdarms, wobei das Erkrankungsrisiko mit dem Lebensalter allmählich ansteigt. Maligne Lymphome machen circa 5% aller Krebsfälle aus, wobei in Deutschland jährlich etwa 9000 Menschen am „Non-Hodgkin Lymphomen“ erkranken – bei steigender Tendenz. Von Brustkrebs sind sogar etwa 10% aller Frauen in den westlichen Industrienationen betroffen.

Bisher bekannte Verfahren zur Therapie von Krebserkrankungen zielen vor allen Dingen auf eine frühe Erkennung der Erkrankung und auf operative Methoden beziehungsweise eine möglichst selektive Abtötung der Tumorzellen ab. Diese Verfahren weisen die Nachteile auf, dass eine wirkungsvolle Prophylaxe gegen die Entstehung der Krebserkrankung nicht möglich ist und dass die Behandlung zum Beispiel durch Chemotherapie mit ganz erheblichen Nebenwirkungen für den Patienten verbunden ist.

Demgemäß ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Vakzine gegen Krebserkrankungen zur Verfügung zu stellen, mit Hilfe derer es möglich ist, Krebserkrankungen wirksam vorzubeugen und somit das Risiko einer solchen Erkrankung deutlich zu verringern.

Der Erfindung liegt die Erkenntnis zu Grunde, dass Mimotope von Krebsantigenen dazu verwendet werden können, um eine körpereigene Immunantwort zu stimulieren.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Vakzine gegen Krebserkrankungen, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie mindestens ein Peptid mit einer der folgenden Aminosäuresequenzen

- 2 -

CQMWAPQWGPDC,
CKLYWADGELTC,
CKLYWADGEFTC,
CKRYWGDGEFTC,
CNLYWADGEFTC,
CVDYHYEGAITC,
CVDYHYEGAISC,
CVDYHYEGTITC,
CSVKSEAVWPSC,

CGFDVLGRPSLC,
CGFDGLGRPVLG,
CGFDKEGRPIRC,
CGFDKVGRPVRG,
CGFDPTGRPIWC,
CGFDWSGRPAYC,
CGFDHGGRPQRC,
CGFGGDGRPSPC,
CGFAASGRPLHC,
CGFPWLERGLNC,
CGEWWERRPGHC,
CGEWWESRPGHC,
CGHWPSWLEGHC,
CDLLKPSLMESC,
CSNRAYWEGTRC,
CVPGRAAWWEWC,
CLDARQLGRSPC,
CSRGERWEWC,
CPFWMERC,

CQFDLSTRRLKC,
CQYNLSSRALKC,
CVWQRWQKSYVC,
CMWDRFSRWYRC,
CMWDRFSRWFKC,
CMWDRFSRWYQC,
CMWDRLSRWYRC,
CMWDRLSRWFKC,
CMWDRLSRWYQC,

CGRLKMVPDLEC,
CLRGDSLTPGDC,
CIRESGMSAGEC,
CDGGWLSKGSWC,

CVRTSSMVPGDC,
CIRGFAMSAGDC,
CDPRALDYWLRC,
CDPGWLSKGTWC,
CTSWLNEGRASC,
CIRSSPLLPGDC,
CSGAWLSSGRWC,
CGRLRMVPDLEC,
CVGDARLWWRDC,
CGPPWLNYWKWC,
CGPPWLNNWKWC,
CDPRDGEHWMGC,
CDPRDGEHWMRC,

CDFSRTTRAGTWC,
CDFSRSRPGIWC,
CNFDRTAPGQWC,
CGFYRSGVGQWC,
CGAQMSRVRPAC,
CGPAEDRVRPWC,
CGPDKDRVGPWC,
CGQHITRVRPWC,
CEPAVSRTRPWC,
CSAAVSRTQPWC,
CGEPISRTRSWC,
CGGPDSRTRTWC,
CGGPNSRVRPWC,
CGGPDSRTSPWC,
CEAPESRVVAWC,
CSASVSSSHPWC,
CHPEDRRTWLFC,
CHAGFGQAWHSC

und/oder eine funktionelle Peptidvariante dieser Aminosäuresequenzen, die durch Ersetzung, Addition und/oder das Weglassen einer oder mehrerer Aminosäuren dieser Aminosäuresequenzen erhalten werden kann, und/oder eine funktionelle Nukleinsäuresequenz zur Erzeugung besagter Aminosäuresequenzen oder funktionelle Peptidvarianten umfaßt. Im Speziellen werden unter funktionellen Peptidvarianten Peptide verstanden, die konservative Substitutionen aufweisen, ohne dabei ihre Eigenschaft als Antigen-Mimotop zu verlieren. Die flankierenden Cysteine der Peptid-Mimotope können, müssen jedoch nicht, die Mimotope über

Disulfidbrückenbildung zirkularisieren und ihnen damit bestimmte Konformationen verleihen.

Die erfindungsgemäßen Peptide oder deren funktionelle Varianten können auch mit anderen Peptiden oder Polypeptiden oder mit weiteren chemischen Gruppen wie Glycosylgruppen, Lipiden, Phosphaten, Acetylgruppen oder ähnlichem verknüpft sein, soweit sie deren Wirkung nicht nachteilig beeinflussen.

Mit einer funktionellen Nukleinsäuresequenz zur Erzeugung besagten Peptides ist jede Nukleinsäuresequenz gemeint, DNA oder RNA, welche in der Lage ist, für das entsprechende Peptid zu kodieren. Diese DNA oder RNA-Moleküle können dabei auch in viralen Vektoren vorhanden sein.

Zum Auffinden der Aminosäuresequenzen für die Vakzine oder das Antigen-Mimotop wird ein Verfahren angewandt, bei dem Phagenbibliotheken, welche Peptide einer bestimmten Sequenzlänge präsentieren, in unterschiedlicher Stärke an Antikörper gebunden werden, die gegen bestimmte Krebsarten wirksam sind. Die Phagenbibliotheken repräsentieren dabei die unterschiedlichsten Sequenzzusammensetzungen einer bestimmten Peptidlänge und werden bei diesem Panning dahingehend ausgewählt, dass nur diejenigen Peptidsequenzen, welche die höchste Affinität zum Antikörper aufweisen, selektiert werden. Nach mehrfacher Wiederholung dieses Prozesses mit den jeweils selektierten Peptiden ist es möglich, solche Sequenzen mit der höchsten Affinität zum Antikörper zu isolieren. Die Identifizierung der entsprechenden Aminosäuresequenz erfolgt über herkömmliche gentechnologische Methoden, verbunden mit der Analyse der entsprechenden Phagen-DNA, aus welcher wiederum die Information über die Aminosäuresequenz erhalten wird, die durch den jeweiligen Phagen präsentiert wurde. Die dabei aufgefundenen Sequenzen müssen nicht notwendigerweise eine Sequenzhomologie zum entsprechenden Krebsantigen aufweisen. Vielmehr genügt es, dass sie in der Lage sind, auf Grund ihrer strukturellen Eigenschaften an das Paratop des Krebsantikörpers zu binden. Die aufgefundenen Sequenzen werden als Antigen-Mimotope verwendet, wobei die Antigen-Mimotope selbst nicht mehr mit einem Phagen oder Phagenpartikel verknüpft sind.

Alternativ zum Verfahren, welches filamentöse Phagenbibliotheken verwendet, können auch chemisch erzeugte Peptidbibliotheken verwendet werden, welche etwa mittels kombinatorischer Chemie zum Beispiel an der Festphase erhalten wurden.

In jedem Fall zeichnen sich die Antigen-Mimotope jedoch dadurch aus, dass sie phagenfrei sind.

Bei den zur Selektion verwendeten Antikörpern handelt es sich zum einen um Trastuzumab, welcher auch unter dem Handelsnamen Herceptin® vertrieben wird. Dieser monoklonale, antineoplastische Antikörper wirkt insbesondere auf das z.B. bei Brustkrebs oder Ovarialcarzinom exprimierte HER2/neu Antigen. Die folgenden Peptide wurden mittels eines Pannings mit Trastuzumab identifiziert:

CQMWAPQWGPDC,
CKLYWADGELTC,
CKLYWADGEFTC,
CKRYWGDGEFTC,
CNLYWADGEFTC,
CVDYHYEGAITC,
CVDYHYEGAISC,
CVDYHYEGTITC,
CSVKSEAVWPSC.

Weiterhin wurde zur Selektion der Antikörper Rituximab verwendet, welcher auch unter dem Handelsnamen Rituxan® vertrieben wird. Dieser monoklonale, antineoplastische Antikörper wirkt insbesondere auf das CD20 Antigen, das z.B. beim B-zellulären Non-Hodgkin-Lymphom exprimiert wird. Die folgenden Peptide wurden mittels eines Pannings mit Rituximab identifiziert:

CGFDVLGRPSLC,
CGFDGLGRPVLG,
CGFDKEGRPIRC,
CGFDKVGRPVRG,
CGFDPTGRPIWC,
CGFDWSGRPAYC,
CGFDHGGRPQRC,
CGFGGDGRPSPC,

CGFAASGRPLHC,
CGFPWLERGLNC,
CGEWWERRPGHC,
CGEWWESRPGHC,
CGHWPSWLEGHC,
CDLLKPSLMESC,
CSNRAYWEGTRC,
CVPGRAAWWEWC,
CLDARQLGRSPC,
CSRGERWEWC,
CPFWMERC.

Weiterhin wurde zur Mimotop-Selektion der monoklonale Antikörper Cetuximab verwendet, der unter dem Handelsnamen Erbitux oder EMB72100[®] erhältlich ist. Diese Antikörper wirken insbesondere auf das HER1 (oder ErbB1, oder Epidermal Growth Factor Rezeptor-1) Antigen, welches z.B. bei Darm-, Brust-, Ovarial-, Lungen-, Prostata-, Nieren-, Blasenkrebs, und Gehirntumoren exprimiert wird. Die folgenden Peptide wurden mittels eines Pannings mit Cetuximab ermittelt:

CQFDLSTRRLKC,
CQYNLSSRALKC,
CVWQRWQKSYVC,
CMWDRFSRWYRC,
CMWDRFSRWFKC,
CMWDRFSRWYQC,
CMWDRLSRWYRC,
CMWDRLSRWFKC,
CMWDRLSRWYQC.

Als weiterer Antikörper zur Selektion diente der monoklonale Antikörper ch14.18, der insbesondere auf das GD2 Antigen wirkt, das z.B. bei Melanomen und beim Neuroblastom exprimiert wird. Die folgenden Peptide wurden mittels eines Pannings mit Cetuximab ermittelt:

CGRLKMVPDLEC,
CLRGDSLTPGDC,
CIRESGMSAGEC,
CDGGWLSKGSWC,
CVRTSSMVPGDC,
CIRGFAMSAGDC,

CDPRALDYWLRC,
CDPGWLSKGTWC,
CTSWLNEGRASC,
CIRSSPLLPGDC,
CSGAWLSSGRWC,
CGRLRMVPDLEC,
CVGDARLWWRDC,
CGPPWLNYWKWC,
CGPPWLNNWKWC,
CDPRDGEHWMGC,
CDPRDGEHWMRC.

Schließlich diene auch der monoklonale Antikörper 225.28S, der gegen das High Molecular Weight Melanoma Associated Antigen (HMW-MAA) des Melanoms, das auch an Brustkrebszellen exprimiert ist, gerichtet ist, zur Mimotop-Selektion. Die folgenden Peptide wurden mittels eines Pannings mit 225.28S identifiziert:

CDFSRTAGTWC,
CDFSRSRPGIWC,
CNFDRTAPGQWC,
CGFYRSGVGQWC,
CGAQMSRVRPAC,
CGPAEDRVRPWC,
CGPDKDRVGPWC,
CGQHITRVRPWC,
CEPAVSRTRPWC,
CSAAVSRTQPWC,
CGEPISRTRSWC,
CGGPDSRTRTWC,
CGGPNSRVRPWC,
CGGPDSRTSPWC,
CEAPESRVVAWC,
CSASVSSSHPWC,
CHPEDRRTWLFC,
CHAGFGQAWHSC.

Die Antikörper Trastuzumab, Rituximab, Cetuximab und 14.18 zeichnen sich insbesondere dadurch aus, dass sie bereits klinische Wirksamkeit aufweisen, das heißt, dass ihre tatsächliche Wirkung gegen die entsprechenden Antigene in entsprechenden Experimenten und Studien bestätigt wurde. Der Antikörper 225.28S wurde klinisch diagnostisch in der

Radioimmuno-Szintigraphie in Melanompatienten angewandt, wobei diese Patienten eine signifikant längere Überlebenszeit zeigten.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird das Peptid oder dessen funktionale Variante mit einem Träger konjugiert.

Als Träger eignen sich Moleküle, an die chemisch eines oder mehrere Peptide gebunden werden können.

Bevorzugt wird das Peptid oder dessen funktionale Variante mit einem immunogenen Träger konjugiert.

Solche Träger können Makromoleküle aller Art sein, die in der Lage sind immunstimmulierend zu wirken. Es ist jedoch von Bedeutung, dass ein gewählter Träger für Tiere und insbesondere für Menschen verträglich, d.h. nicht toxisch ist und keine Gefahren etwa eines Phagen oder Phagenpartikels bezüglich eventuell enthaltener Toxine oder der Möglichkeit der Infektion etwa von Darmbakterien in sich birgt, sowie nicht giftig ist und keine Serumkrankheiten oder Lebensmittelallergien auslöst. Die Konjugation mit einem Träger hat zur Folge, dass die Immunogenität der Vakzine erhöht wird. Als Beispiele von Trägern wären zu nennen Keyhole-Limpet-Hemocyanin (KLH), Tetanustoxoid (TT), Albumin-bindendes Protein (ABP) oder Rinderserumalbumin (BSA). Bevorzugt wird das Peptid oder dessen funktionelle Variante an Keyhole-Limpet-Hemocyanin (KLH) oder Tetanustoxoid (TT) konjugiert.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform besteht der Träger aus einem Multimeren der Aminosäure Lysin. Dieses Polylysin ist bevorzugterweise als Dendrimer, d.h. als Polymer mit mehreren Verzweigungen aufgebaut, welches mehrere funktionelle Gruppen, insbesondere Aminogruppen, zur Verfügung stellt, so dass mehrere Peptide an den Träger gebunden werden können. Diese rein synthetische Variante wird als „multiple antigenic peptide“ bezeichnet (MAP) und führt ebenfalls zur Erhöhung der Immunogenität ohne einen immunogenen Träger zu benutzen. Dies ist den Schriften von Tam JP, PNAS 1988; 85: 5409-13: „Synthetic peptide vaccine design: synthesis and properties of a high-density multiple antigenic peptide.“ sowie von Olszewska W. et al.

Virology 2000; 20: 98 - 105: „Protection against measles virus-induced encephalitis by anti-mimotope antibodies: the role of antibody affinity“ nachzulesen.

Die Konjugation der Peptide oder deren Varianten an das Trägermaterial kann auf beliebige Weise erfolgen, beispielsweise auf gentechnologischem oder chemischem Weg, das heißt die Verknüpfung von Träger und einer funktionellen Gruppe am Peptid erfolgt durch eine chemische Reaktion. Bevorzugt findet sich die Verknüpfung an einem Ende des Peptides. Auf gentechnologischem Weg kann die Kopplung des Proteinträgermoleküls mit dem Peptid oder dessen Variante so hergestellt werden, dass eine für die Gesamtsequenz des Konjugates kodierende DNA- oder RNA-Sequenz in ein Expressionssystem eingebaut wird, von dem das Gesamtkonjugat dann exprimiert wird. Diese Form der Konjugation kann selbstverständlich nur für den Fall angewendet werden, dass auch das Gesamtkonjugat ein Proteinmolekül ist.

Bevorzugterweise werden die Peptide oder deren Varianten auf chemischen Wege mit dem Träger konjugiert. Das heißt, die Verknüpfung von Peptid oder dessen Variante und dem Träger zum Konjugat erfolgt als chemische Reaktion ohne Zuhilfenahme eines Expressionssystems.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird das Peptid oder dessen funktionelle Variante über einen Linker mit einem Träger konjugiert. Dieser Linker dient zum einen als Abstandshalter zum Träger, aber auch zu einer verbesserten Kopplung an denselben. Vorzugsweise wird der Linker an die Peptidsequenz angefügt beziehungsweise mit ihr synthetisiert.

Als Linker eignet sich beispielsweise pentameres Glycin, das mit dem C-Terminus des Peptides verknüpft ist. Um die Kopplungsreaktion an ein Trägerprotein zu erleichtern, kann ein C-terminales Cystein eingeführt werden. Damit lässt sich das Peptid mit Linker über eine Disulfidbrücke an den Träger koppeln. Weiterhin eignet sich als Linker das Motiv GP GPG, welches ebenfalls durch einen Cysteinrest zum Motiv GP GPGC erweitert werden kann, um eine Disulfidbrückenbindung zum Trägerprotein zu erzielen.

Die Peptide oder deren funktionelle Varianten können sowohl einfach als auch mehrfach an den Träger konjugiert werden, das heißt an einen Träger werden ein oder mehrere Peptidmoleküle oder dessen funktionelle Varianten angehängt. Vorzugsweise werden mehrere Peptidmoleküle angehängt.

Es ist auch möglich, Peptidmischungen, d.h. Mischungen unterschiedlicher Mimotope an den Träger zu konjugieren.

Die Peptide oder deren funktionelle Varianten können als Mono-, Di-, Tri- oder Oligomer mit dem Träger konjugiert werden. Solche Konjugationen sind beispielsweise in der Druckschrift von Th.H.Turpen, F.J. Reinel, Y. Charoenvit, S.L. Hoffmann, V. Fallarme in Bio/Technology 1995, Band 13, Seiten 53 bis 57 am Beispiel der Konjugation von Epitopen mit makromolekularen Trägern beschrieben. Auf den Offenbarungsgehalt dieser Druckschrift wird hiermit Bezug genommen. Die beschriebenen Vorgehensweisen lassen sich analog auf die Herstellung der Konjugate für die erfindungsgemäße Vakzine übertragen.

Wird die Konjugation eines di- oder oligomeren Peptidkonjugats auf dem Weg des oben beschriebenen gentechnologischen Verfahrens durchgeführt, so werden die für die Peptide codierenden DNA oder RNA-Abschnitte ein- oder mehrmals hintereinander gereiht in die für den Träger codierende DNA- oder RNA-Sequenz integriert. Dadurch wird die Expression di- oder oligomerer Peptidkonjugate erreicht.

Die Konjugation an den immunogenen Träger kann jeweils mit oder ohne Linker erfolgen, wobei eine Konjugation mittels Linker bevorzugt ist.

Die erfindungsgemäße Vakzine kann auf verschiedene Arten appliziert werden. Die Verabreichung der die Peptide selbst beziehungsweise deren funktionelle Peptid- oder Mimotopvarianten, oder der diesen entsprechenden Nukleinsäuresequenzen enthaltenden Vakzine kann beispielsweise intravenös, subkutan oder auch durch orale Einnahme der Vakzine in Kapsel- oder Tablettenform erfolgen. Enthält die erfindungsgemäße Vakzine funktionelle Nukleinsäurevarianten der Peptide,

kann die Verabreichung auch mit Hilfe einer *ex-vivo* Prozedur erfolgen, die die Entnahme von Zellen aus einem Organismus, das Eindringen der erfindungsgemäßen Vakzine in diese Zelle, und das Wiedereindringen der behandelten Zellen in den Organismus umfaßt.

Die erfindungsgemäße Vakzine kann in vielfältiger Weise auf gentechnologischem oder chemischem Weg hergestellt werden. Handelt es sich um einen chemischen Weg, so bietet sich die Festphasenpeptidsynthese an. Weiter bevorzugt wird das synthetisch hergestellte Peptid, die funktionelle Peptidvariante oder mimetische Peptidvariante auf chemischen Weg über einen Linker mit einem Träger wie KLH, TT oder dendrimeres Polylysin als MAP verknüpft.

Die erfindungsgemäße Vakzine kann zur prophylaktischen und akuten Behandlung von Menschen und Tieren eingesetzt werden, die mit den oben genannten Antigenen assoziierte Krebsarten entwickelt haben oder entwickeln können.

Sollte die Vakzine anstatt eines der oben genannten Peptide eine funktionelle Nukleinsäuresequenz zur Erzeugung besagter Aminosäuresequenzen oder funktioneller Peptidvarianten enthalten, so ist es beispielsweise auch möglich, dass diese funktionelle Nukleinsäuresequenz noch zusätzlich für einen immunogenen Träger und eventuell zusätzlich noch für einen Linker als Abstandshalter kodiert, so dass *in vivo* ein Wirkstoff entstehen kann, der bereits komplett aus einem Peptid oder funktioneller Peptidvariante, einem Linker und dem immunogenen Träger aufgebaut ist. Die oben genannten bevorzugten Ausführungsformen gelten damit auch hier.

Weiterhin ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung die Verwendung eines Peptides mit einer der oben genannten Aminosäuresequenzen und/oder eine funktionelle Peptidvariante dieser Aminosäuresequenzen, die durch Ersetzung, Addition und/oder das Weglassen einer oder mehrerer Aminosäuren dieser Aminosäuresequenzen erhalten werden kann, und/oder eine funktionelle Nukleinsäuresequenz zur Erzeugung besagter Aminosäuresequenzen oder funktioneller Peptidvarianten, zur Herstellung einer Vakzine.

Dabei gelten alle oben genannten bevorzugten Ausführungsformen, wie etwa die Konjugation des Peptides oder der funktionellen Peptidvariante mit einem immunogenen Träger, die Konjugation mittels eines Linkers als Abstandhalter usw..

Weiterhin ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung ein Mimotop eines Krebsantigens als diagnostisches Mittel, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es mindestens ein Peptid der oben genannten Aminosäuresequenzen und/oder eine funktionelle Peptidvariante dieser Sequenzen, die durch Ersetzung, Addition und/oder das Weglassen einer oder mehrerer Aminosäuren dieser Sequenzen erhalten werden kann, umfaßt. Damit kann das erfindungsgemäße Antigen-Mimotop sowohl als Vakzinbestandteil als auch als diagnostisches Mittel *in-vitro* zur Überprüfung eines Impferfolges angewandt werden. Diese *in vitro* Prüfung umfasst die Detektion und Quantifizierung von anti-Mimotop-Antikörpern, welche nach Vakzinierung mit Mimotopen, oder deren funktionellen Varianten, oder deren korrespondierenden Nukleinsäuren, induziert werden. Dieses Verfahren schliesst gängige serologische Methoden wie zB. ELISA (Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay), RIA (Radio-Immuno-Assay), oder fluoreszenz-optische immunologische Methoden ein. Z-B. wird eine ELISA Platte mit dem Mimotop beschichtet und mit Patientenserum inkubiert. Gebundene Antikörper aus Seren immunisierter Patienten werden mit Enzym-gekoppelten Anti-Antikörpern detektiert. Substratzugabe macht die Reaktion sichtbar und das Signal kann einer qualitativen und quantitativen Auswertung zugeführt werden. Der Impferfolg ist direkt proportional der Menge an induzierten Antikörpern gegen das geimpfte Mimotop.

Auch in diesem Fall wird auf die bereits oben beschriebenen bevorzugten Ausführungsformen Bezug genommen.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Peptid oder dessen funktionelle Variante mit oder ohne Linker an einen Träger konjugiert. Wird das Antigen-Mimotop als diagnostisches Mittel verwendet, so wird es bevorzugt mit einem Träger konjugiert, welcher nicht zur vorausgehenden Vakzinierung verwendet wurde. Damit wird bei der Überprüfung des

Impferfolges verhindert, dass das diagnostische Mittel auf Antikörper reagiert, die gegen den Trägeranteil der Vakzine gebildet wurden und daher nicht zur Krankheitsprophylaxe beziehungsweise zu einer Therapie dienen. Der Träger kann, muß aber nicht notwendigerweise immunogen sein.

Vorzugsweise wird ein Linker zwischen Träger und Peptid als Abstandhalter beziehungsweise zur einfacheren Kopplung des Peptides an den Träger verwendet.

Analog zu der erfindungsgemäßen Vakzine können die Antigen-Mimotope sowohl auf chemischen als auch auf gentechnologischem Wege hergestellt werden. Weiterhin ist es möglich, das Antigen-Mimotop als monomeres, dimeres, trimeres usw. an den Träger zu koppeln. Außerdem kann das Antigen-Mimotop einfach oder mehrfach an den Träger gebunden werden.

Weiterhin ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung die Verwendung eines Peptides mit einer der oben genannten Aminosäuresequenzen und/oder eine funktionelle Peptidvariante dieser Aminosäuresequenzen, die durch Ersetzung, Addition und/oder das Weglassen einer oder mehrerer Aminosäuren dieser Aminosäuresequenzen erhalten werden kann, zur Herstellung eines diagnostischen Mittels.

Auf die oben genannten bevorzugten Ausführungsformen wird auch in diesem Fall ausdrücklich Bezug genommen.

Sequenzprotokoll – freier Text

Der im Sequenzprotokoll angegebene freie Text, unter der Rubrik <223> aufgeführt, wird wie folgt übersetzt:

„Mimotope selected with the help of Trastuzumab“ = mittels Trastuzumab selektiertes Mimotop

“Mimotope selected with the help of Rituximab” = mittels Rituximab selektiertes Mimotop

- 14 -

“Mimotope selected with the help of Cetuximab” = mittels Cetuximab
selektiertes Mimotop

“Mimotope selected with the help of 14.18” = mittels 14.18 selektiertes
Mimotop

“Mimotope selected with the help of 225.28S” = mittels 225.28S
selektiertes Mimptop

Ansprüche

1. Vakzine gegen Krebserkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens ein Peptid mit einer der folgenden Aminosäuresequenzen:

CQMWAPQWGPDC,
CKLYWADGELTC,
CKLYWADGEFTC,
CKRYWGDGEFTC,
CNLYWADGEFTC,
CVDYHYEGAITC,
CVDYHYEGAISC,
CVDYHYEGTITC,
CSVKSEAVWPSC,

CGFDVLGRPSLC,
CGFDGLGRPVLG,
CGFDKEGRPIRC,
CGFDKVGRPVRG,
CGFDPTGRPIWG,
CGFDWSGRPAYC,
CGFDHGGRPQRC,
CGFGGDGRPSPC,
CGFAASGRPLHC,
CGFPWLERGLNC,
CGEWWERRPGHC,
CGEWWESRPGHC,
CGHWPSWLEGHC,
CDLLKPSLMESC,
CSNRAYWEGTRC,
CVPGRAAWWEWC,
CLDARQLGRSPC,
CSRGERWEWC,
CPFWMERC,

CQFDLSTRRLKC,
CQYNLSSRALKC,
CVWQRWQKSYVC,
CMWDRFSRWYRC,
CMWDRFSRWFKC,
CMWDRFSRWYQC,
CMWDRLSRWYRC,

05.02.03

CMWDRLSRWFKC,
CMWDRLSRWYQC,

CGRLKMVPDLEC,
CLRGDSLTPGDC,
CIRESGMSAGEC,
CDGGWLSKGSWC,
CVRTSSMVPGDC,
CIRGFAMSAGDC,
CDPRALDYWLRC,
CDPGWLSKGTWC,
CTSWLNEGRASC,
CIRSSPLLPGDC,
CSGAWLSSGRWC,
CGRLRMVPDLEC,
CVGDARLWWRDC,
CGPPWLNYWKWC,
CGPPWLNNWKWC,
CDPRDGEHWMGC,
CDPRDGEHWMRC,

CDFSRTTRAGTWC,
CDFSRSRPGIWC,
CNFDRTAPGQWC,
CGFYRSGVGQWC,
CGAQMSRVRPAC,
CGPAEDRVRPWC,
CGPDKDRVGPWC,
CGQHITRVRPWC,
CEPAVSRTRPWC,
CSAAVSRTQPWC,
CGEPISRTRSWC,
CGGPDSRTRTWC,
CGGPNSRVRPWC,
CGGPDSRTSPWC,
CEAPESRVVAWC,
CSASVSSSHPWC,
CHPEDRRTWLFC,
CHAGFGQAWHSC

und/oder eine funktionelle Peptidvariante dieser Aminosäuresequenzen,
die durch Ersetzung, Addition und/oder das Weglassen einer oder

mehrerer Aminosäuren dieser Aminosäuresequenzen erhalten werden kann, und/oder eine funktionelle Nukleinsäuresequenz zu Erzeugung besagter Aminosäuresequenzen oder funktioneller Peptidvarianten umfaßt.

2. Vakzine gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Peptid oder dessen funktionelle Variante mit einem Träger konjugiert ist.
3. Vakzine gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Peptid oder dessen funktionelle Variante mit einem immunogenen Träger konjugiert ist.
4. Vakzine gemäß Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Peptid oder dessen funktionelle Variante über einen Linker mit dem Träger konjugiert ist.
5. Vakzine gemäß einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Träger Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH), Tetanustoxoid (TT), Albumin-bindendes Protein (ABP), Rinderserumalbumin (BSA) oder Multimere der Aminosäure Lysin verwendet wird.
6. Vakzine gemäß einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Konjugation an den Träger chemisch erfolgt.
7. Vakzine gemäß einem der Ansprüche 2 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Peptid oder dessen funktionelle Variante einfach oder mehrfach an den Träger konjugiert ist.
8. Vakzine gemäß einem der Ansprüche 2 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß Peptidmischungen an den Träger konjugiert sind.

9. Vakzine gemäß einem der Ansprüche 2 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Peptid oder dessen funktionelle Variante als Monomeres, Dimeres, Trimeres oder Oligomeres an den Träger gekoppelt ist.
10. Mimotop eines Krebsantigens als diagnostisches Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens ein Peptid mit einer der folgenden Aminosäuresequenzen:

CQMWAPQWGPDC,
CKLYWADGELTC,
CKLYWADGEFTC,
CKRYWGDGEFTC,
CNLYWADGEFTC,
CVDYHYEGAITC,
CVDYHYEGAISC,
CVDYHYEGTITC,
CSVKSEAVWPSC,

CGFDVLGRPSLC,
CGFDGLGRPVLG,
CGFDKEGRPIRC,
CGFDKVGRPVRG,
CGFDPTGRPIWC,
CGFDWSGRPAYC,
CGFDHGGRPQRC,
CGFGGDGRPSPC,
CGFAASGRPLHC,
CGFPWLERGLNC,
CGEWWERRPGHC,
CGEWWESRPGHC,
CGHWPSWLEGHC,
CDLLKPSLMESC,
CSNRAYWEGTRC,
CVPGRAAWWEWC,
CLDARQLGRSPC,
CSRGERWEWC,
CPFWMERC,

CQFDLSTRRLKC,

05.02.03

CQYNLSSRALKC,
CVWQRWQKSYVC,
CMWDRFSRWYRC,
CMWDRFSRWFKC,
CMWDRFSRWYQC,
CMWDRLSRWYRC,
CMWDRLSRWFKC,
CMWDRLSRWYQC,
CGRLKMVPDLEC,
CLRGDSLTPGDC,
CIRESGMSAGEC,
CDGGWLSKGSWC,
CVRTSSMVPGDC,
CIRGFAMSAGDC,
CDPRALDYWLRC,
CDPGWLSKGTWC,
CTSWLNEGRASC,
CIRSSPLLPGDC,
CSGAWLSSGRWC,
CGRLRMVPDLEC,
CVGDARLWWRDC,
CGPPWLNYWKWC,
CGPPWLNNWKWC,
CDPRDGEHWMGC,
CDPRDGEHWMRC,

CDFSRTTRAGTWC,
CDFSRSRPGIWC,
CNFDRTAPGQWC,
CGFYRSGVGQWC,
CGAQMSRVRPAC,
CGPAEDRVRPWC,
CGPDKDRVGPWC,
CGQHITRVRPWC,
CEPAVSRTRPWC,
CSAAVSRTPQWC,
CGEPISRTRSWC,
CGGPDSRTRTWC,
CGGPNSRVRPWC,
CGGPDSRTSPWC,
CEAPESRVVAWC,
CSASVSSSHPWC,
CHPEDRRTWLFC,
CHAGFGQAWHSC

und/oder eine funktionelle Peptidvariante dieser Sequenzen, die durch Ersetzung, Addition und/oder das Weglassen einer oder mehrerer Aminosäuren dieser Sequenzen erhalten werden kann, umfaßt.

11. Verwendung eines Peptides mit einer der folgenden Aminosäuresequenzen:

CQMWAPQWGPDC,
CKLYWADGELTC,
CKLYWADGEFTC,
CKRYWGDGEFTC,
CNLYWADGEFTC,
CVDYHYEGAITC,
CVDYHYEGAISC,
CVDYHYEGTITC,
CSVKSEAVWPSC,

CGFDVLGRPSLC,
CGFDGLGRPVLG,
CGFDKEGRPIRC,
CGFDKVGRPVRG,
CGFDPTGRPIWC,
CGFDWSGRPAYC,
CGFDHGGRPQRC,
CGFGGDGRPSPC,
CGFAASGRPLHC,
CGFPWLERGLNC,
CGEWWERRPGHC,
CGEWWESRPGHC,
CGHWPSWLEGHC,
CDLLKPSLMESC,
CSNRAYWEGTRC,
CVPGRAAWWEWC,
CLDARQLGRSPC,
CSRGERWEWC,
CPFWMERC,

CQFDLSTRRLKC,
CQYNLSSRALKC,

05.02.03

CVWQRWQKSYVC,
CMWDRFSRWYRC,
CMWDRFSRWFKC,
CMWDRFSRWYQC,
CMWDRLSRWYRC,
CMWDRLSRWFKC,
CMWDRLSRWYQC,
CGRLKMVPDLEC,
CLRGDSLTPGDC,
CIRESGMSAGEC,
CDGGWLSKGSWC,
CVRTSSMVPGDC,
CIRGFAMSAGDC,
CDPRALDYWLRC,
CDPGWLSKGTWC,
CTSWLNEGRASC,
CIRSSPLLPGDC,
CSGAWLSSGRWC,
CGRLRMVPDLEC,
CVGDARLWWRDC,
CGPPWLNYWKWC,
CGPPWLNNWKWC,
CDPRDGEHWMGC,
CDPRDGEHWMRC,

CDFSRTTRAGTWC,
CDFSRSRPGIWC,
CNFDRTAPGQWC,
CGFYRSGVGQWC,
CGAQMSRVRPAC,
CGPAEDRVRPWC,
CGPDKDRVGPWC,
CGQHITRVRPWC,
CEPAVSRTRPWC,
CSAAVSRTPQWC,
CGEPISRTRSWC,
CGGPDSRTRTWC,
CGGPNSRVRPWC,
CGGPDSRTSPWC,
CEAPESRVVAWC,
CSASVSSSHPWC,
CHPEDRRTWLFC,
CHAGFGQAWHSC

und/oder eine funktionelle Peptidvariante dieser Aminosäuresequenzen, die durch Ersetzung, Addition und/oder das Weglassen einer oder mehrerer Aminosäuren dieser Aminosäuresequenzen erhalten werden kann, und/oder eine funktionelle Nukleinsäuresequenz zu Erzeugung besagter Aminosäuresequenzen oder funktioneller Peptidvarianten, zur Herstellung einer Vakzine.

12. Verwendung eines Peptides mit einer der folgenden Aminosäuresequenzen:

CQMWAPQWGPDC,
CKLYWADGELTC,
CKLYWADGEFTC,
CKRYWGDGEFTC,
CNLYWADGEFTC,
CVDYHYEGAITC,
CVDYHYEGAISC,
CVDYHYEGTITC,
CSVKSEAVWPSC,

CGFDVLGRPSLC,
CGFDGLGRPVLG,
CGFDKEGRPIRC,
CGFDKVGRPVRG,
CGFDPTGRPIWC,
CGFDWSGRPAYC,
CGFDHGGRPQRC,
CGFGGDGRPSPC,
CGFAASGRPLHC,
CGFPWLERGLNC,
CGEWWERRPGHC,
CGEWWESRPGHC,
CGHWPSWLEGHC,
CDLLKPSLMESC,
CSNRAYWEGTRC,
CVPGRAAWWEWC,
CLDARQLGRSPC,
CSRGERWEWC,
CPFWMERC,

05.02.03

CQFDLSTRRLKC,
CQYNLSSRALKC,
CVWQRWQKSYVC,
CMWDRFSRWYRC,
CMWDRFSRWFKC,
CMWDRFSRWYQC,
CMWDRLSRWYRC,
CMWDRLSRWFKC,
CMWDRLSRWYQC,
CGRLKMVPDLEC,
CLRGDSLTPGDC,
CIRESGMSAGEC,
CDGGWLSKGSWC,
CVRTSSMVPGDC,
CIRGFAMSAGDC,
CDPRALDYWLRC,
CDPGWLSKGTWC,
CTSWLNEGRASC,
CIRSSPLLPGDC,
CSGAWLSSGRWC,
CGRLRMVPDLEC,
CVGDARLWWRDC,
CGPPWLNYWKWC,
CGPPWLNNWKWC,
CDPRDGEHWMGC,
CDPRDGEHWMRC,

CDFSRTTRAGTWC,
CDFSRSRPGIWC,
CNFDRTAPGQWC,
CGFYRSGVGQWC,
CGAQMSRVRPAC,
CGPAEDRVRPWC,
CGPDKDRVGPWC,
CGQHITRVRPWC,
CEPAVSRTRPWC,
CSAAVSRTQPWC,
CGEPISRTRSWC,
CGGPDSRTRTWC,
CGGPNSRVRPWC,
CGGPDSRTSPWC,
CEAPESRVVAWC,
CSASVSSSHPWC,

CHPEDRRTWLFC,
CHAGFGQAWHSC

und/oder eine funktionelle Peptidvariante dieser Sequenzen, die durch Ersetzung, Addition und/oder das Weglassen einer oder mehrerer Aminosäuren dieser Sequenzen erhalten werden kann, zur Herstellung eines diagnostischen Mittels.

05.02.03

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vakzine gegen Krebserkrankungen sowie Mimotope von Krebstantigenen als diagnostische Mittel. Die Vakzine bzw. das diagnostische Mittel enthält dabei mindestens eine Peptidsequenz, die als Antigen-Mimotop durch ein Panning mit den Antikörpern Trastuzumab, Rituximab, Cetuximab, ch14.18 bzw. 225.28S identifiziert wurde.

05.09.03

K38862.ST25deutsch1
SEQUENZPROTOKOLL

<110> BioLife Science Forschungs- und Entwicklungsges.mbH
<120> Antigen-Mimotope und Vakzine gegen Krebserkrankungen
<130> K 38 862
<160> 72
<170> PatentIn version 3.1
<210> 1
<211> 12
<212> PRT
<213> artificial sequence
<220>
<223> Mimotope selected with the help of Trastuzumab
<400> 1

Cys Gln Met Trp Ala Pro Gln Trp Gly Pro Asp Cys
1 5 10

<210> 2
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of Trastuzumab

<400> 2

Cys Lys Leu Tyr Trp Ala Asp Gly Glu Leu Thr Cys
1 5 10

<210> 3
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of Trastuzumab

<400> 3

Cys Lys Leu Tyr Trp Ala Asp Gly Glu Phe Thr Cys
1 5 10

05.02.03

K38862.ST25deutsch1

<210> 4
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of Trastuzumab

<400> 4

Cys Lys Arg Tyr Trp Gly Asp Gly Glu Phe Thr Cys
1 5 10

<210> 5
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of Trastuzumab

<400> 5

Cys Asn Leu Tyr Trp Ala Asp Gly Glu Phe Thr Cys
1 5 10

<210> 6
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of Trastuzumab

<400> 6

Cys Val Asp Tyr His Tyr Glu Gly Ala Ile Thr Cys
1 5 10

<210> 7
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of Trastuzumab

05.02.03

K38862.ST25deutsch1

<400> 7

Cys Val Asp Tyr His Tyr Glu Gly Ala Ile Ser Cys
1 5 10

<210> 8

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of Trastuzumab

<400> 8

Cys Val Asp Tyr His Tyr Glu Gly Thr Ile Thr Cys
1 5 10

<210> 9

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of Trastuzumab

<400> 9

Cys Ser Val Lys Ser Glu Ala Val Trp Pro Ser Cys
1 5 10

<210> 10

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of Rituximab

<400> 10

Cys Gly Phe Asp Val Leu Gly Arg Pro Ser Leu Cys
1 5 10

<210> 11

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

05.08.03

K38862.ST25deutsch1

<220>

<223> Mimotope selected with the help of Rituximab

<400> 11

Cys Gly Phe Asp Gly Leu Gly Arg Pro Val Leu Cys
1 5 10

<210> 12

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of Rituximab

<400> 12

Cys Gly Phe Asp Lys Glu Gly Arg Pro Ile Arg Cys
1 5 10

<210> 13

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of Rituximab

<400> 13

Cys Gly Phe Asp Lys Val Gly Arg Pro Val Arg Cys
5 10

<210> 14

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of Rituximab

<400> 14

Cys Gly Phe Asp Pro Thr Gly Arg Pro Ile Trp Cys
1 5 10

05.09.03

K38862.ST25deutsch1

<210> 15
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of Rituximab

<400> 15

Cys Gly Phe Asp Trp Ser Gly Arg Pro Ala Tyr Cys
1 5 10

<210> 16
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of Rituximab

<400> 16

Cys Gly Phe Asp His Gly Gly Arg Pro Gln Arg Cys
1 5 10

<210> 17
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of Rituximab

<400> 17

Cys Gly Phe Gly Gly Asp Gly Arg Pro Ser Pro Cys
1 5 10

<210> 18
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of Rituximab

<400> 18

05.02.03

K38862.ST25deutsch1

Cys Gly Phe Ala Ala Ser Gly Arg Pro Leu His Cys
1 5 10

<210> 19
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of Rituximab

<400> 19

Cys Gly Phe Pro Trp Leu Glu Arg Gly Leu Asn Cys
1 5 10

<210> 20
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of Rituximab

<400> 20

Cys Gly Glu Trp Trp Glu Arg Arg Pro Gly His Cys
1 5 10

<210> 21
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of Rituximab

<400> 21

Cys Gly Glu Trp Trp Glu Ser Arg Pro Gly His Cys
1 5 10

<210> 22
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>

05.02.03

K38862.ST25deutsch1

<223> Mimotope selected with the help of Rituximab

<400> 22

Cys Gly His Trp Pro Ser Trp Leu Glu Gly His Cys
1 5 10

<210> 23

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of Rituximab

<400> 23

Asp Leu Leu Lys Pro Ser Leu Met Glu Ser Cys
5 10

<210> 24

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of Rituximab

<400> 24

Cys Ser Asn Arg Ala Tyr Trp Glu Gly Thr Arg Cys
1 5 10

<210> 25

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of Rituximab

<400> 25

Cys Val Pro Gly Arg Ala Ala Trp Trp Glu Trp Cys
1 5 10

<210> 26

<211> 12

05.02.03

K38862.ST25deutsch1

<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of Rituximab

<400> 26

Cys Leu Asp Ala Arg Gln Leu Gly Arg Ser Pro Cys
1 5 10

<210> 27
<211> 10
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of Rituximab

<400> 27

Cys Ser Arg Gly Glu Arg Trp Glu Trp Cys
1 5 10

<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of Rituximab

<400> 28

Pro Phe Trp Met Glu Arg Cys
5

<210> 29
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of Cetuximab

<400> 29

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys
1 5 10

05.02.03

K38862.ST25deutsch1

<210> 30
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of Cetuximab

<400> 30

Cys Gln Tyr Asn Leu Ser Ser Arg Ala Leu Lys Cys
1 5 10

<210> 31
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of Cetuximab

<400> 31

Cys Val Trp Gln Arg Trp Gln Lys Ser Tyr Val Cys
1 5 10

<210> 32
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of Cetuximab

<400> 32

Cys Met Trp Asp Arg Phe Ser Arg Trp Tyr Arg Cys
1 5 10

<210> 33
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of Cetuximab

05.02.03

K38862.ST25deutsch1

<400> 33

Cys Met Trp Asp Arg Phe Ser Arg Trp Phe Lys Cys
1 5 10

<210> 34

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of Cetuximab

<400> 34

Cys Met Trp Asp Arg Phe Ser Arg Trp Tyr Gln Cys
1 5 10

<210> 35

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of Cetuximab

<400> 35

Cys Met Trp Asp Arg Leu Ser Arg Trp Tyr Arg Cys
1 5 10

<210> 36

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of Cetuximab

<400> 36

Cys Met Trp Asp Arg Leu Ser Arg Trp Phe Lys Cys
1 5 10

<210> 37

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

05.02.03

K38862.ST25deutsch1

<220>

<223> Mimotope selected with the help of Cetuximab

<400> 37

Cys Met Trp Asp Arg Leu Ser Arg Trp Tyr Gln Cys
1 5 10

<210> 38

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of 14.18

<400> 38

Cys Gly Arg Leu Lys Met Val Pro Asp Leu Glu Cys
1 5 10

<210> 39

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of 14.18

<400> 39

Cys Leu Arg Gly Asp Ser Leu Thr Pro Gly Asp Cys
5 10

<210> 40

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of 14.18

<400> 40

Cys Ile Arg Glu Ser Gly Met Ser Ala Gly Glu Cys
1 5 10

05.02.03

K38862.ST25deutsch1

<210> 41
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of 14.18

<400> 41

Cys Asp Gly Gly Trp Leu Ser Lys Gly Ser Trp Cys
1 5 10

<210> 42
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of 14.18

<400> 42

Cys Val Arg Thr Ser Ser Met Val Pro Gly Asp Cys
1 5 10

<210> 43
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of 14.18

<400> 43

Cys Ile Arg Gly Phe Ala Met Ser Ala Gly Asp Cys
1 5 10

<210> 44
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of 14.18

<400> 44

05.02.03

K38862.ST25deutsch1

Cys Asp Pro Arg Ala Leu Asp Tyr Trp Leu Arg Cys
1 5 10

<210> 45
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of 14.18

<400> 45

Cys Asp Pro Gly Trp Leu Ser Lys Gly Thr Trp Cys
1 5 10

<210> 46
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of 14.18

<400> 46

Cys Thr Ser Trp Leu Asn Glu Gly Arg Ala Ser Cys
1 5 10

<210> 47
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of 14.18

<400> 47

Cys Ile Arg Ser Ser Pro Leu Leu Pro Gly Asp Cys
1 5 10

<210> 48
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>

05.02.03

K38862.ST25deutsch1

<223> Mimotope selected with the help of 14.18

<400> 48

Cys Ser Gly Ala Trp Leu Ser Ser Gly Arg Trp Cys
1 5 10

<210> 49

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of 14.18

<400> 49

s Gly Arg Leu Arg Met Val Pro Asp Leu Glu Cys
5 10

<210> 50

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of 14.18

<400> 50

Cys Val Gly Asp Ala Arg Leu Trp Trp Arg Asp Cys
1 5 10

<210> 51

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of 14.18

<400> 51

Cys Gly Pro Pro Trp Leu Asn Tyr Trp Lys Trp Cys
1 5 10

<210> 52

<211> 12

05.05.03

K38862.ST25deutsch1

<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of 14.18

<400> 52

Cys Gly Pro Pro Trp Leu Asn Asn Trp Lys Trp Cys
1 5 10

<210> 53
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of 14.18

<400> 53

Cys Asp Pro Arg Asp Gly Glu His Trp Met Gly Cys
1 5 10

<210> 54
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of 14.18

<400> 54

Asp Pro Arg Asp Gly Glu His Trp Met Arg Cys
5 10

<210> 55
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of 225.28S

<400> 55

Cys Asp Phe Ser Arg Thr Arg Ala Gly Thr Trp Cys
1 5 10

05.09.03

K38862.ST25deutsch1

<210> 56
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of 225.28S

<400> 56

Cys Asp Phe Ser Arg Ser Arg Pro Gly Ile Trp Cys
1 5 10

<210> 57
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of 225.28S

<400> 57

Cys Asn Phe Asp Arg Thr Ala Pro Gly Gln Trp Cys
1 5 10

<210> 58
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of 225.28S

<400> 58

Cys Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Val Gly Gln Trp Cys
1 5 10

<210> 59
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of 225.28S

05.09.03

K38862.ST25deutsch1

<400> 59

Cys Gly Ala Gln Met Ser Arg Val Arg Pro Ala Cys
1 5 10

<210> 60

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of 225.28S

<400> 60

Cys Gly Pro Ala Glu Asp Arg Val Arg Pro Trp Cys
1 5 10

<210> 61

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of 225.28S

<400> 61

Cys Gly Pro Asp Lys Asp Arg Val Gly Pro Trp Cys
1 5 10

<210> 62

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of 225.28S

<400> 62

Cys Gly Gln His Ile Thr Arg Val Arg Pro Trp Cys
1 5 10

<210> 63

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

05.02.03

K38862.ST25deutsch1

<220>

<223> Mimotope selected with the help of 225.28S

<400> 63

Cys Glu Pro Ala Val Ser Arg Thr Arg Pro Trp Cys
1 5 10

<210> 64

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of 225.28S

<400> 64

Cys Ser Ala Ala Val Ser Arg Thr Gln Pro Trp Cys
1 5 10

<210> 65

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of 225.28S

<400> 65

Cys Gly Glu Pro Ile Ser Arg Thr Arg Ser Trp Cys
5 10

<210> 66

<211> 12

<212> PRT

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of 225.228S

<400> 66

Cys Gly Gly Pro Asp Ser Arg Thr Arg Thr Trp Cys
1 5 10

05.08.03

K38862.ST25deutsch1

<210> 67
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of 225.28S

<400> 67

Cys Gly Gly Pro Asn Ser Arg Val Arg Pro Trp Cys
1 5 10

<210> 68
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of 225.28S

<400> 68

Cys Gly Gly Pro Asp Ser Arg Thr Ser Pro Trp Cys
1 5 10

<210> 69
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of 225.28S

<400> 69

Cys Glu Ala Pro Glu Ser Arg Val Val Ala Trp Cys
1 5 10

<210> 70
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Mimotope selected with the help of 225.28S

<400> 70

05.08.03

K38862.ST25deutsch1

Cys Ser Ala Ser Val Ser Ser Ser His Pro Trp Cys
1 5 10

<210> 71
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of 225.28S

<400> 71

Cys His Pro Glu Asp Arg Arg Thr Trp Leu Phe Cys
1 5 10

<210> 72
<211> 12
<212> PRT
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Mimotope selected with the help of 225.28S

<400> 72

Cys His Ala Gly Phe Gly Gln Ala Trp His Ser Cys
1 5 10

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.